

氏名	新 田 敦 範
学 位 の 種 類	博 上 (医 学)
学 位 記 番 号	第3374号
学位授与年月日	平成9年12月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学 位 論 文 名	胃癌に対する内分泌・化学療法に関する研究 －tamoxifenとcisplatinの併用効果を中心に－
論文審査委員	主 査 教 授 曾和 融生 副主査 教 授 森井 浩世 副主査 教 授 木下 博明

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕胃癌に対する化学療法は、最近biochemical modulationによる効果の増強を目的とした多剤併用や投与方法の工夫によって成績の向上を認めている。本研究では、胃癌に対する内分泌・化学療法の有用性について、ヒト胃癌細胞株および臨床材料を用いて基礎的に検討した。

〔材料と方法〕薬剤は抗エストロゲン剤としてtamoxifen (TAM)、抗癌剤としてcisplatin (CDDP)を用いた。使用した胃癌細胞株は、低分化型腺癌由来の細胞株KATO-III、高分化型腺癌由来の細胞株MKN-28、当科にてスキルス胃癌患者より樹立されたOCUM-2Mを用いた。臨床材料は、切除術を施行された胃癌17例の原発巣より採取した細胞を用いた。*in vitro*における薬剤の効果判定はSDI法 (Succinate Dehydrogenase Inhibition Test)を用いた。*in vivo*の検討として、ヌードマウス可移植性胃癌細胞株であるOCUM-2Mの皮下移植片に対する、CDDPとTAMの抗腫瘍効果を検討した。また、ヌードマウスに薬剤を投与し、薬剤毒性の検討を行った。併用効果の機序に関する検討として、細胞動態、PCNA標識率、apoptosisの誘導、および細胞内白金濃度について測定した。

〔結果〕

- 1) *in vitro*の検討では、ヒト胃癌細胞株、臨床材料ともに、CDDPとTAMを添加することにより、50%増殖阻止濃度は低下した。
- 2) OCUM-2M株ヌードマウス皮下移植片に対する*in vivo*の検討では、CDDPとTAM併用時の抗腫瘍効果はそれぞれ単剤投与時に比べ高く、併用効果がみられた。
- 3) ヌードマウスを用いた毒性の検討では、単剤使用と比較しても2剤併用における毒性の増強はみられなかった。
- 4) 機序に関する検討では、細胞動態、PCNA標識率、apoptosisの誘導、および細胞内白金濃度に関し、有意な差を示す結果は得られなかった。

〔結論〕cisplatin (CDDP)とtamoxifen (TAM)の併用療法は、胃癌に対する有用で安全な治療法として臨床応用が可能であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、癌に対する化学療法は、多剤併用や投与方法の工夫によって成績の向上が認められている。一方、内分泌療法として、従来より乳癌、子宮内膜癌等に対しては各種のホルモン剤が用いられている。しかし、胃癌に対する内分泌療法は、臨床的に試みられた報告はあるが、基礎的な研究は少ない。本研究は、胃癌に対する内分泌・化学療法の有用性について、抗エストロゲン剤としてtamoxifen (TAM)、抗癌剤とし

てcisplatin (CDDP)を用いて基礎的に検討したものである。

胃癌細胞株は、KATO-III, MKN-28, OCUM-2Mを、臨床材料は、切除術を施行された胃癌17例の原発巣より採取した細胞を用いた。*in vitro*の検討ではヒト胃癌細胞株、臨床材料とも、CDDPにTAMを添加することにより、50%増殖阻止濃度の有意な低下がみられた。*in vivo*の検討として、ヌードマウス可移植性胃癌細胞株であるOCUM-2Mの皮下移植腫瘍に対する、CDDPとTAMの抗腫瘍効果を検討した。その結果、CDDPとTAM併用時の抗腫瘍効果はそれぞれ単剤投与時に比べ高く、併用効果がみられた。また、ヌードマウスへの薬剤投与による薬剤毒性の検討では、単剤使用と比較して2剤併用における毒性の増強はみられなかった。

併用効果の機序に関する検討として、細胞動態、PCNA標識率、apoptosisの誘導、および細胞内白金濃度について測定したが、有意な差を示す結果は得られなかったが、細胞動態の検討においてCDDPとTAMの併用によりS期細胞の割合の低下がみられた。

以上の成績は、CDDPとTAMの併用療法が胃癌に対する有用で、安全な治療法として、臨床応用の可能性を示唆している。よって著者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。